

EUROPEAN PATENT OFFICE

T+1047 p=1

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 06073045
 PUBLICATION DATE : 15-03-94

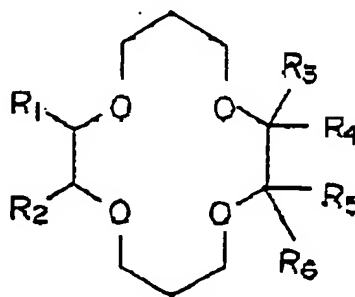
APPLICATION DATE : 31-08-92
 APPLICATION NUMBER : 04232396

APPLICANT : SUZUKI KOJI;

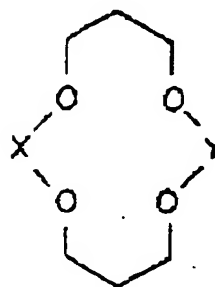
INVENTOR : SUZUKI KOJI;

INT.CL. : C07D323/00 C07D273/08 G01N 27/333

TITLE : ION SELECTIVE COORDINATION
 MOLECULE AND ION SENSOR



I



II

ABSTRACT : PURPOSE: To provide a new compound useful as a highly selective ion sensor (ion electrode) in the field of industrial process, food, basic medical research, etc.

CONSTITUTION: The compound of formula I (R_1 to R_6 are H or hydrocarbon group; at least one of R_1 to R_6 is hydrocarbon group). The compound of formula I can be produced from a compound of formula II.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-73045

(43) 公開日 平成6年(1994)3月15日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C O 7 D 323/00

273/08

G O 1 N 27/333

7235-2 J

G O 1 N 27/30

3 3 1 A

審査請求 未請求 請求項の数5 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平4-232396

(22) 出願日 平成4年(1992)8月31日

(71) 出願人 592187165

鈴木 孝治

神奈川県川崎市幸区小倉1番地1 A-705

(72) 発明者 鈴木 孝治

神奈川県川崎市幸区小倉1番地1 A-705

(74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)

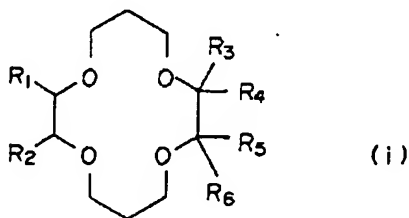
(54) 【発明の名称】 イオン選択性配位分子およびイオンセンサ

(57) 【要約】

【目的】 極めて高い選択性を有するイオン選択性配位分子。

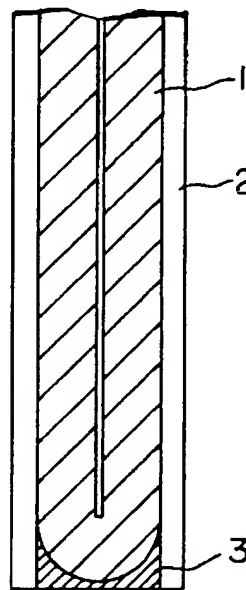
【構成】 下記一般式(1)で示されるイオン選択性配位分子。

【化1】



但し、式(1)中、R1~R6はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R1~R6の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【効果】 本発明の分子を使用して作製される高選択性のイオンセンサ(イオン電極)は極めて有用であり、工業プロセス、食品、医療基礎研究等の分野において広く使用できる



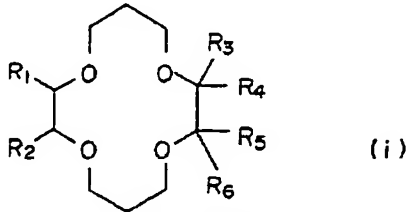
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(i)で示されるイオン選択性配位分子。

【化1】

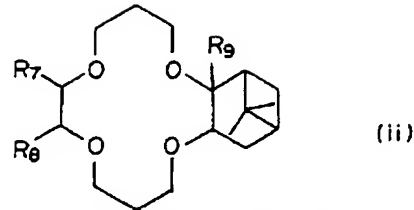


但し、式(i)中、R1~R6はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R1~R6の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【請求項2】 下記一般式(ii)で示されるイオン選択性配位分子。

* 性配位分子。

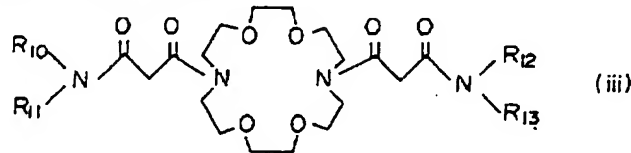
【化2】



但し、式(ii)中、R7~R9はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R7~R9の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【請求項3】 下記一般式(iii)で示されるイオン選択性配位分子。

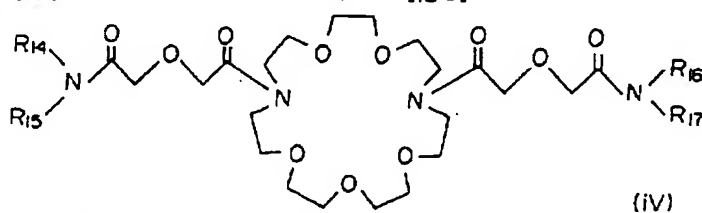
【化3】



但し、式(iii)中、R10~R13はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R10~R13の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

※【請求項4】 下記一般式(iv)で示されるイオン選択性配位分子。

【化4】



但し、式(iv)中、R14~R17はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R14~R17の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【請求項5】 請求項1~4のいずれかに記載のイオン選択性配位分子を感応物質として使用することを特徴とするイオンセンサ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、イオンセンサ（イオン電極）用感応物質、特に、リチウムイオン、マグネシウムイオンおよびカルシウムイオンに対する選択性の高いイオンセンサ用感応物質に好適なイオン選択性配位分子およびそのイオン選択性配位分子を使用したイオンセンサに関するものである。

【0002】

【従来の技術】 イオンセンサ用感応物質として、バリノマイシンなどの環状ペプチド類、ベンゾ〔15〕クラウン-5などの環状ポリエーテル類、ノナクチン、モナクチン、ジナクチン、トリナクチン、テトラナクチンなどのナクチン類等の化合物を用いる技術が知られている

（特開昭59-163557号公報参照）。この技術は、このような化合物を感応物質とすることにより、従来検出不可能とされていたアンモニウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオンなどの陽イオンを高精度で検出可能としたものである。このような化合物は総称してイオン選択性配位分子（あるいは中性イオノホア、イオン感応物質など）と呼ばれる。イオン選択性配位分子のうち、リチウムイオンについては、例えば、木村恵一らによって、Analytical Chemistry誌 1987年、59巻、2331~2334頁（文献①）に14クラウン4誘導体を使用したリチウムイオンセンサが発表された。また、マグネシウムイオンおよびカルシウムイオンについては、例えば、ウィルヘルム・シモン（Wilhelm Simon）により、それぞれAnalytical Chemistry誌、1989年、61巻、574~576頁（文献②）および同誌1986年、58巻、2282~2285頁（文献③）に報告された。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、イオンセンサの性能はどのような用途にせよできるだけ選択性

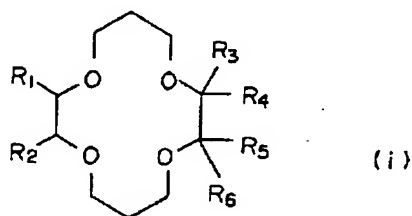
3

のよいものが望まれており、さらなる高い選択性を有するイオン選択性配位分子が切望されている。本発明は上記課題を鑑みてなされたもので、極めて高い選択性を有するイオン選択性配位分子およびそのイオン選択性配位分子を感応物質として使用したイオンセンサを提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】請求項1に記載の発明は、下記一般式(i)で示されるイオン選択性配位分子である。

【化5】

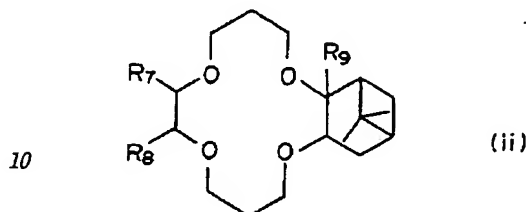


但し、式(i)中、R1~R6はそれぞれ独立して、H*

*または炭化水素基であって、R1~R6の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【0005】請求項2に記載の発明は、下記一般式(i)で示されるイオン選択性配位分子である。

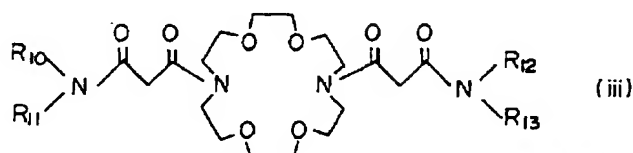
【化6】



但し、式(ii)中、R7~R9はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R7~R9の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【0006】請求項3に記載の発明は、下記一般式(ii)で示されるイオン選択性配位分子である。

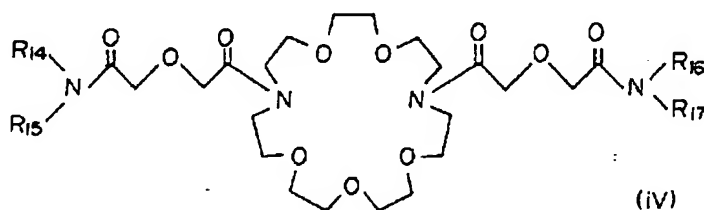
【化7】



但し、式(iii)中、R10~R13はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R10~R13の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

※【0007】請求項4に記載の発明は、下記一般式(i v)で示されるイオン選択性配位分子である。

※ 【化8】



但し、式(iv)中、R14~R17はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R14~R17の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【0008】本発明のイオンセンサは、請求項1~4のいずれかに記載のイオン選択性配位分子を感応物質として使用することを特徴とするものである。

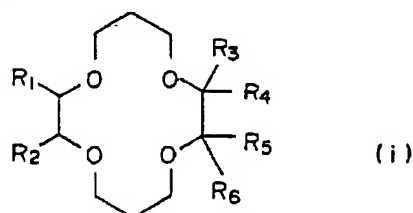
【0009】

【実施例】

【実施例1】リチウムイオンに対して極めて選択性の高い感応物質として、新規物質である下記化学式(i)と化学式(ii)で示される化合物を合成した。

【0010】

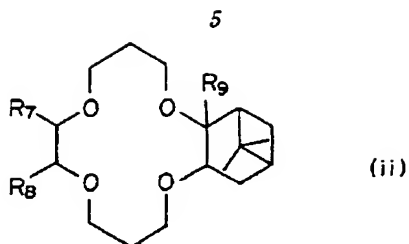
【化9】



但し、式(i)中、R1~R6はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R1~R6の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【0011】

【化10】

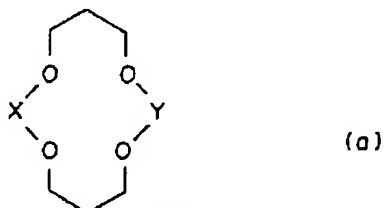


但し、式 (ii) 中、R7~R9はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R7~R9の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

【0012】この新規なりチウムイオン選択性配位分子 (i) (ii) は、下記モデル分子式 (a) に示されるようなモデル分子の概念によるものである。

【0013】

【化11】



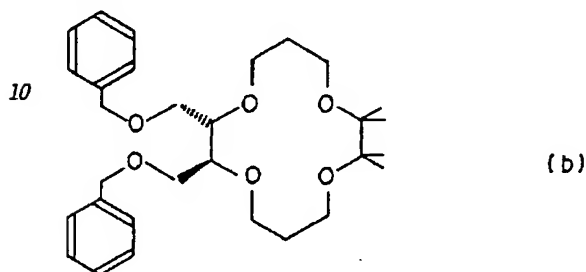
【0014】モデル分子式 (a) は、リチウムイオンの大きさに適合する空孔径を持つことが知られている14クラウン4を基本骨格としたもので、モデル分子式 (a) のXとYの位置に、かさ高い側鎖あるいはサブユニットを導入したものである。この構造を採ることにより、リチウムイオン径よりも大きなイオンは、XとYの位置にある側鎖 (サブユニット) に妨害され、安定したイオン配位化合物が形成されなくなる。XまたはYの位置には、例えば、2,2,3,3-テトラメチルやピナンやデカリノ基のようなかさ高いサブユニットが適している。但し、XとYの位置に、かさ高い基を2つ導入することは必ずしもリチウム選択性を向上させるものではない。なぜならば、リチウムイオン自身も2つのかさ高い基に妨害されてイオン配位しにくくなるからである。従って、XまたはYの一方がかさ高く、他方はあまりかさ高くない方がよい。従って、式 (1) で示される化合物においては、R1~R6はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R1~R6の内の少なくとも1つが炭化水素基であるものが好ましい。また、式 (ii) で示される化合物においては、R7~R9はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R7~R9の内の少なくとも1つは炭化水素基であるものが好ましい。特に、これらの化合物をイオンセンサに使用する場合に、耐久性を付与するため、基本環の側鎖、即ち、R1~R9の炭化水素基には、1つ以上の、アルキル基 (特に、長鎖アルキル基) や、ベンジル基 (特に、ベンジロキシメチル基)、フェニル基、シクロヘキシル基などを導入しておくことが望ましい。

【0015】化学式 (i) に示す化合物において、R

6

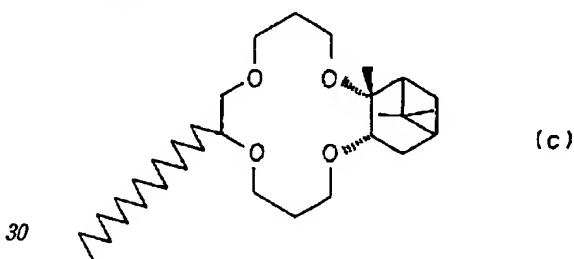
1, R2にベンジロキシメチル基を、R3, R4, R5, R6にメチル基を導入した分子を下記化学式 (b) に示す。尚、この分子はIUPAC命名法によれば、trans-2,3-Dibenzyloxymethyl-9,9,10,10-tetramethyl-1,4,8,11-tetraoxacyclotetradecane である。

【化12】



【0016】また、化学式 (ii) に示す化合物において、R7にHを、R8に長鎖アルキル基を、R9にメチル基を導入した例を下記化学式 (c) に示す。尚、この分子は、IUPAC命名法によれば、Tricyclo[12,4,1^{2,4},0^{1,6}]-1,3,3-trimethyl-12-tetradecyl-7,11,14,18-tetraoxacyclononadecane である。

【化13】



【0017】これらのイオン選択性配位分子を感応物質として用いたイオンセンサを作製したところ、リチウムイオン以外の全てのアルカリ金属イオンおよびアルカリ土類金属イオンに対して1000倍以上の選択性を有するリチウムイオンセンサ (リチウムイオン選択性電極) を作製できた。

【0018】化合物 (b) の合成例を以下に示す。まず、ピナコール (下記化合物 (1)) (5.00 g, 42.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (THF) 溶液に、室温攪拌下で、水素化ナトリウム (2.54 g, 106 mmol, 2.5 eq) を徐々に加えた後、アリルプロミド (12.8 g, 106 mmol, 2.5 eq) の無水THF溶液の25 mlを50分かけて滴下し、さらに80℃で15時間攪拌した。メタノールを加えて反応を終了させた後、濃縮し、これを酢酸エチル-水系で分液抽出し、酢酸エチル層を水で3回洗浄した。さらに、最初の水層を酢酸エチルで1回逆抽出した後、すべての酢酸層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチ

7

8

ル：4/1)で分離精製し、下記化合物(2)(3.92g、収率46.7%)を得た。 *【化14】



【0019】上記得られた化合物(2)(3.92g、19.8mmol)の無水THF溶液(60ml)に、細かく砕いた水素化ホウ素ナトリウム(0.673g、17.8mmol、0.9eq)を加えた後、室温撹拌下で、三フッ化ホウ素・エーテラート(3.36g、23.7mmol、1.2eq)無水THF溶液(20ml)を1時間かけて滴下し、さらに13時間撹拌した。さらに、水を加えて過剰な水素化ホウ素ナトリウムをつぶした後、3N水酸化ナトリウム(0.569g、14.2mmol、0.72eq)水溶液を加え、30%過酸化水素水(9.6ml※

※1)をゆっくり加えた。3時間撹拌後、反応を終了させて濃縮した。これを酢酸エチル-水系で分液抽出し、酢酸エチル層を水で3回洗浄した。最初と二番目の水層をまとめて酢酸エチルで1回逆抽出し、すべての酢酸エチル層を酢酸エチルで1回逆抽出した後、すべての酢酸層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマイトグラフィー(溶離液；ヘキサン/酢酸エチル：1/5)で分離精製し、ジオール(下記化合物(3))(2.06g、収率44.5%)を得た。【化15】



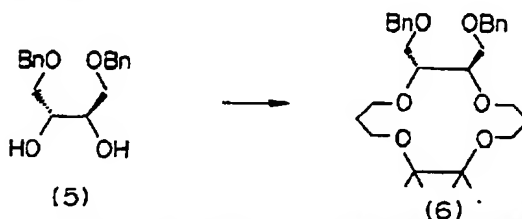
【0020】上記得られた化合物(3)(2.03g、8.79mmol)に、無水ピリジンを加えた後、氷冷下で、30分間撹拌した。さらに、塩化p-トルエンスルホン(4.19g、22.0mmol、2.5eq)を加え、5時間氷冷下で撹拌した。反応終了後、トルエンを加えてピリジンをとばして濃縮し、これをクロロホルム-水系で分液し、クロロホルム層を水で3回洗浄した。★

★クロロホルム層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマイトグラフィー(溶離液；ヘキサン/酢酸エチル：3/1)で分離精製し、ジトシレート(下記化合物(4))(1.22g、収率25.6%)を得た。【化16】



【0021】スレイトール((+)-1,4-di-o-benzyl-D-threitol、下記化合物(5))(167.1mg、0.55mmol)の無水THF溶液(30ml)に、室温撹拌下で、水素化ナトリウム(31.8mg、1.33mmol、2.4eq)をゆっくり加えた後、1時間撹拌した。これに、上記得られたジトシレート(化合物(4))(300mg、0.55mmol、1eq)の無水THF溶液(30ml)を加えた後、70℃で96時間、90℃で87時間撹拌した。メタノールを加えて反応を終了させた後、濃縮し、クロロホルム-水系で分液抽出し、クロロホルム層を水で4回洗浄した。クロロホルム層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマイトグラフィー(溶離液；ヘキサン/酢酸エチル：4/1)で分離し、さらに高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(溶離液；メタノール)で分離精製し、下記化合物(6)(37.4mg、収率13.5%)を得た。

【化17】



【0022】この化合物(6)は、無色の粘度液状物であった。これを元素分析したところ化合物(b)の計算値が、C：72.0%、H：8.9%、O：19.1%であるのに対し、化合物(6)の実測値は、C：71.8%、H：9.0%、O：19.2%であった。この元素分析の結果からも、得られた反応生成物(6)は、目的とする化合物(b)であることが確認された。

【0023】化合物(c)の合成例を以下に記す。まず、1,2-ヘキサデカンジオール(2g、7.7mmol、下記化合物(10))をジメチルホルムアミド15ml

9

10

に溶解し、臭化アリルを2.4倍等量(2.3g、18.6mmol)に加え、氷冷下で水素化ナトリウムを3倍等量(0.56g、23.2mmol)をゆっくり添加する。徐々に温度を80℃に上げ、3日間攪拌する。これにより収*

*率約40%で下記化合物(11)が得られた。

【0024】

【化18】



【0025】上記得られた化合物(11)(3.4g、10mmol)の無水THF溶液(30ml)に、細かく砕いた水素化ホウ素ナトリウム(0.34g、9mmol、0.9eq)を加えた後、室温攪拌下で、三フッ化ホウ素・エーテラート(1.7g、12mmol、1.2eq)の無水THF溶液(10ml)を1時間かけて滴下し、さらに13時間攪拌した。水を加えて過剰な水素化ホウ素ナトリウムをつぶした後、3N水酸化ナトリウム(0.29g、7mmol、0.72eq)水溶液を加え、30%過酸化水素水(5ml)をゆっくり加えた。3時間攪拌後、※20

※反応を終了させ濃縮した。これを酢酸エチル-水系で分液抽出し、酢酸エチル層を水で3回洗浄した。最初と二番目の水層をまとめて酢酸エチルで1回逆抽出し、すべての酢酸エチル層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン/酢酸エチル:1/5)で分離精製し、ジオール体(下記化合物(12))(2.0g、収率55%)を得た。

【0026】

【化19】

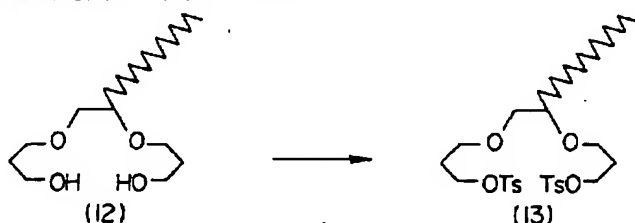


【0027】上記得られた化合物(12)(2.0g、5.4mmol)に無水ピリジンを加えた後、氷冷下で、30分間攪拌した。さらに、塩化p-トルエンスルホン(2.6g、13.5mmol、2.5eq)を加え、5時間氷冷下で攪拌した。反応終了後、トルエンを加えてピリジンをとばして濃縮し、これをクロロホルム-水系で分液し、クロロホルム層を水で3回洗浄した。クロロホルム★

★ム層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン/酢酸エチル:1/5)で分離精製し、ジトシレート(下記化合物(13))(1.84g、収率50%)を得た。

【0028】

【化20】

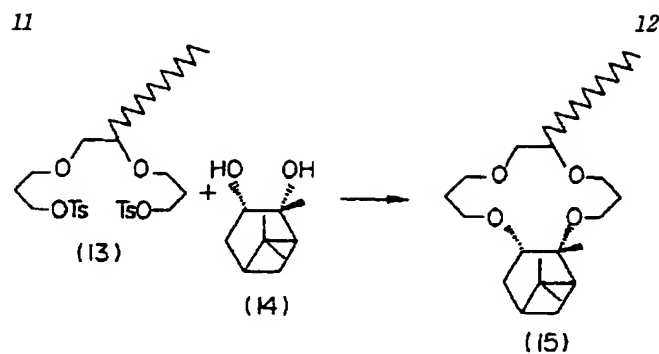


【0029】ピナジオール(Pinenediol:下記化合物(14))(0.46g、2.7mmol)の無水ジメチルホルムアミド(DMF)溶液(20ml)に、室温攪拌下で水素化ナトリウム(0.23mg、1.1mmol、4eq)を加え、1時間攪拌した。この溶液に、上記得られたジトシレート(化合物(13))(1.84g、2.7mmol、1eq)の無水DMF溶液(20ml)を加え、90℃で160時間攪拌した後、メタノールを加えて反応を終了させた。濃縮後、クロロホルム-水系で分液抽

出し、クロロホルム層を芒硝乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン/酢酸エチル:15/1)で分離し、さらに高速液体クロマトグラフィー(溶離液:メタノール)で分離精製し、下記化合物(15)(69mg、収率5%)を得た。こうして化合物(c)が合成された。

【0030】

【化21】

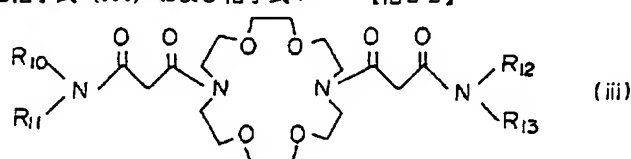


【0031】【実施例2】マグネシウムイオンまたはカルシウムイオンに対して極めて選択性の高い感応物質として、新規物質である下記化学式 (iii) および化学式*

* (iv) で示される化合物を合成した。

【0032】

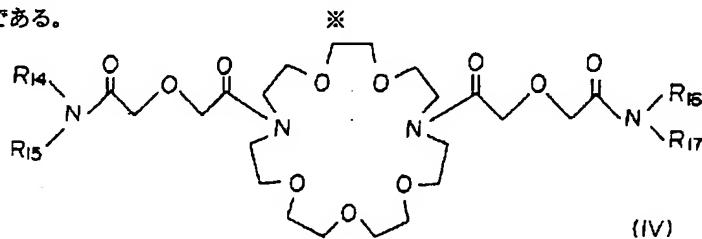
【化22】



但し、式 (iii) 中、R10～R13はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R10～R13の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

※【0033】

【化23】

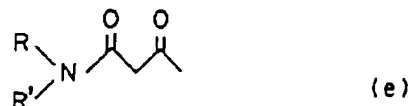


但し、式 (iv) 中、R14～R17はそれぞれ独立して、Hまたは炭化水素基であって、R14～R17の内の少なくとも1つは炭化水素基である。

※ ていることがわかった。

【0037】

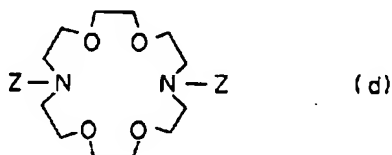
30 【化25】



【0034】この新規なマグネシウムイオン選択性配位分子およびカルシウムイオン選択性配位分子は、下記モデル分子式 (d) に示されるようなモデル分子の概念によるものである。

【0035】

【化24】



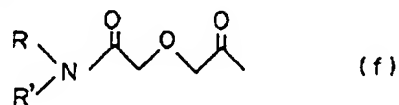
【0036】モデル分子 (d) は、基本骨格に環状のアザクラウンを使用したものであり、陽イオンが酸素原子や窒素原子などの電子密度の高い環の空孔へ配位しやすくなっている。しかしこれだけでは、マグネシウムやカルシウムイオンなどのアルカリ土類金属イオンへの配位力は弱いので、Zの位置にアミド結合をもつ側鎖を導入して、これらのイオンに対する配位力を強めてある。Z部の側鎖を検討したところ、マグネシウムイオンに対しては、マロンアミド形 (下記化学式 (e)) が特に適し

【0038】また、カルシウムイオンに対しては、ジグリコリックアミド形 (下記化学式 (f)) が特に適していることがわかった。

【0039】

【化26】

40

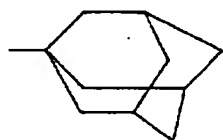


【0040】これらマロンアミドとジグリコリックアミドは、ウィルヘルム・シモンらが以前に発表した上記文献③中のマグネシウムイオンおよびカルシウムイオン選択性配位分子中にも存在するユニットであるが、該イオン選択性配位分子では不十分であったイオン選択性能が、アザクラウン環を必須構成骨格とする本発明のイオン選択性配位分子では、イオン選択性能を格段に高める

13

ことが可能となる。基本環であるアザクラウンは、マグネシウムイオンについては、18員環が、カルシウムイオンに対しては、21員環が適している。また、化学式(iii)と(iv)において、側鎖中の末端であるR10~R13及びR14~R17についてはHまたは炭化水素基であって、少なくともR10~R13の内の1つは、及びR14~R17の内の1つはアルキル基(特に、ノルマルアルキル基)または、アダマンチル基(下記化学式(g))や、シクロヘキシル基のようなかさ高いものが選択性が高くなって好ましい。

【化27】



(g)

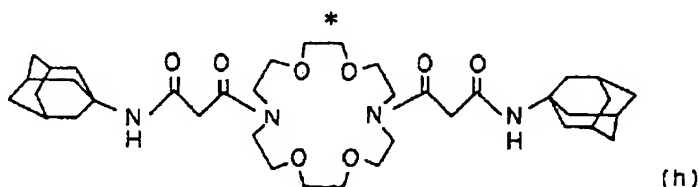
14

*【0041】化合物(iii)において、R10とR12にアダマンチル基を導入し、かつR11とR13にHを導入したマグネシウムイオン選択性配位分子を下記化合物(h)に示す。尚、化合物(h)はIUPAC命名法によれば、4,13-di-N-adamantanecarbonylacetyl-1,7,10,16-tetraoxa-4,13-diazacyclooctadecaneである。

【0042】

【化28】

10



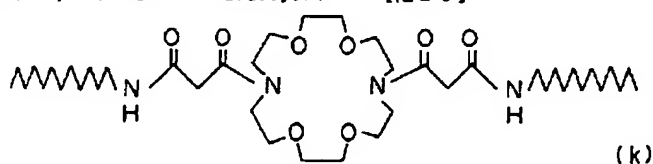
(h)

【0043】また、R10とR12にアルキル基を導入し、R11とR13にHを導入したマグネシウムイオン選択性配位分子を下記化合物(k)に示す。尚、化合物(k)はIUPAC命名法によれば、4,13-di-N-dodecyl

※ carbonylacetyl-1,7,10,16-tetraoxa-4,13-diazacyclooctadecaneである。

【0044】

【化29】



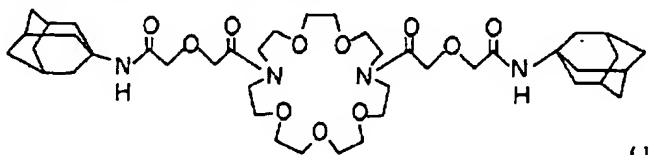
(k)

【0045】化合物(iv)において、R14とR16にアダマンチル基を導入し、R15とR17にHを導入したカルシウムイオン選択性配位分子を下記化合物(l)に示す。尚、化合物(l)はIUPAC命名法によれば、4,13-di-N-1-adamantanecarbonyl-3-oxabutyryl

★1-1,7,10,13,19-pentaoxa-4,16-diazacyclohencosaneである。

【0046】

【化30】



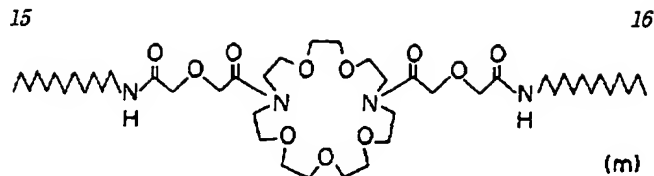
(l)

【0047】また、R14とR16にアルキル基を導入し、R15とR17にHを導入したカルシウムイオン選択性配位分子を下記化合物(m)に示す。尚、化合物(m)はIUPAC命名法によれば、4,16-di-N-dodecyl

carbonyl-3-oxabutyryl-1,7-10,13,19-pentaoxa-4,16-diazacyclohencosaneである。

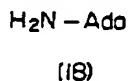
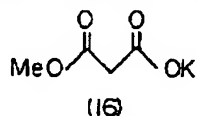
【0048】

【化31】



【0049】上記イオン選択性配位分子を使用したイオンセンサ（イオン選択性電極）を作製したところ、今迄に報告されたマグネシウムイオンおよびカルシウムイオン選択性電極よりも格段に高い選択性を有するものが作製できた。

【0050】上記イオン選択性配位分子(h)の合成例を以下に示す。化合物(h)の側鎖部分を合成する。マロン酸モノメチルエステルカリウム塩（下記化合物(16)）(3g, 19.2mmol) からマロン酸モノメチルエステルクロライド（下記化合物(17)）を合成（合成方法は省略）し、次いでこの得られたマロン酸モノメチルエステルクロライドを1-アダマンタンアミン（下記化合物(18)：Adaはアダマンチル基）(500m*

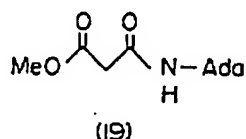
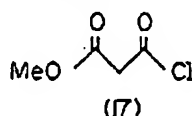


* g, 3.3mmol) を入れた無水塩化メチレン溶液20ml 1 中に加え、氷冷下、24時間攪拌した。反応終了後、反応系をクロロホルムとpH2の塩酸で分液抽出し、クロロホルム層を水で1回洗浄し、芒硝乾燥後、濃縮した後、メタノールと水で再結晶し、黄白色の結晶である Malonic acid methylester N-1-adamantylamido（下記化合物(19)）(640mg, 収率77.0%)を得た。尚、この化合物(19)のNMRを測定した。

¹H-NMR : δ=1.62~1.75(m, 6H, H-6), 1.95~2.13(m, 9H, H-4, H-5), 3.23(s, 2H, H-2), 3.74(s, 3H, H-1), 6.65~6.80(br, 1H, H-3)

【0051】

【化32】

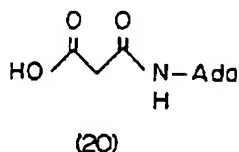


【0052】上記得られた化合物(19) (640mg, 2.55mmol) をメタノール10ml/水5mlの混合溶液中に加え、水酸化リチウム(210mg, 5.1mmol)を加えて室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応系を濃縮し、水に溶かしてpH2程度になったらクロロホルムで逆抽出を3回行った。クロロホルム層を水で洗浄し、芒硝乾燥後、濃縮して、黄白色の結晶で側鎖となる Malonic acid N-1-adamantylamido（下記化合物(20)）(383mg, 収率63.6%)を得た。この化合物(20)のNMRを測定した。

¹H-NMR : δ=1.63~1.80(m, 6H, H-6), 1.96~2.17(m, 9H, H-4, H-5), 3.22(s, 2H, H-2), 5.60~5.70 (b 40 r, 1H, H-3)

【0053】

【化33】



【0054】次に、アザクラウン環に上記得られた側鎖を導入する。上記得られた化合物(20) (270m 50

g, 1.14mmol) を無水塩化メチレン溶液9ml 1 中に加え、攪拌しながらトリエチルアミン(0.32ml, 2.29mmol)を加えた。15分後、BOP(291mg, 1.14mmol)を加え、さらに15分後、クリプトフィックス（下記化合物(21)）(150mg, 0.57mmol)を加え、氷冷下、2日間攪拌を続けた。反応終了後、反応系を濃縮し、クロロホルムとpH1の塩酸で2回分液抽出を行い、クロロホルム層を水で洗浄して芒硝乾燥後、濃縮した。続いて高速液体クロマトグラフィ(HPLC)（溶離液：メタノール）を用いて分取を15分間行い、黄白色針状結晶の下記化合物(22) (320mg, 収率80.0%)を得た。この生成物(22)のNMRを測定した。

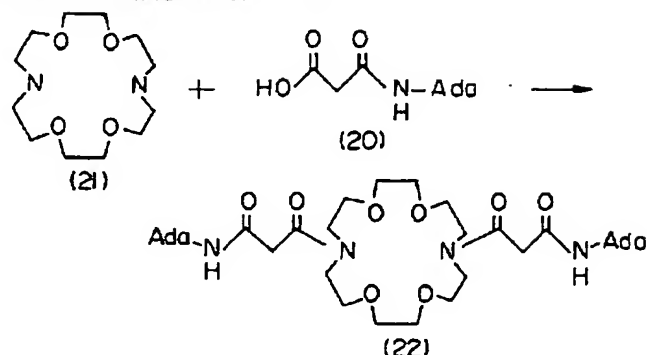
¹H-NMR : δ=1.60~1.80(m, 12H, H-8), 1.93~2.13(m, 18H, H-6, H-7), 3.20~3.30(m, 4H, H-4), 3.54~3.80(m, 24H, H-1~3), 7.25~7.30(br, 2H, H-4)

赤外線分光を測定した。

IR (cm⁻¹) : ν_{as} (C-O)=1111.0, δ_s (CH)=1454.5, δ_s (NH)=1548.1, ν_s (C=O)=1634.8, ν_s (CH₂)=2851.0, ν_{as} (CH₂)=2907.5, ν_s (NH)=3313.4

さらに、元素分析を行なったところ、化合物(h)の計算値が、C:65.1%、H:8.63%、O:18.3

%であるのに対し、生成物(22)の実測値は、C: 6
5.3%, H: 8.7%, O: 18.1%であった。生成
物(22)が化合物(h)であることが確認された。 *



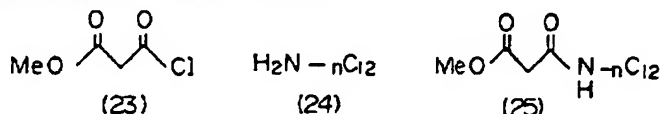
【0056】新規化合物(k)の合成例を以下に示す。
側鎖部分を合成する。マロン酸モノメチルエステルカリ
ウム塩(3.0g, 19.2mmol)を無水塩化メチレン溶
液(20ml, 6倍量)中に懸濁させ、0℃で塩化チオニル
を滴下し2時間攪拌することによって、マロン酸モノメ
チルエステルクロライド(下記化合物(23))を合成
した。続いて、反応残渣の塩化カリウムを吸引ろ過、濃
縮し、ラウリルアミン(下記化合物(24)) (3.56
g, 19.2mmol)の無水塩化メチレン溶液(20ml)の中に加
え、0℃、3時間攪拌した。反応終了後、反応系を、ク
ロロホルムとpH2の塩酸で分液抽出し、水で1回洗浄※

※してクロロホルム層を芒硝乾燥後、濃縮し、メタノール
-水で再結晶することによって、淡黄色結晶の Malonic
acid methylester N-dodecylamide (下記化合物(2
5)) (540mg, 収率10%)を得た。化合物(25)の
NMRを測定した。

¹H-NMR (ppm): δ=0.83(t, 3H, H-15), 1.22(m, 18H, H-
6~H-14), 1.49(t, 2H, H-5), 3.21(q, 2H, H-4), 3.38(s, 2H, H-
-2), 3.69(s, 3H, H-1), 7.35~7.35~7.48(br, 1H, H-3)

【0057】

【化35】

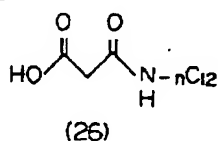


【0058】上記得られた化合物(25) (540mg, 1.8
9mmol)をメタノール15ml/水5ml混合液に加え、水酸化
リチウム(0.16g, 3.78mmol)を加えて0℃で、15時
間攪拌した。反応系を濃縮し、水に溶かしてpH2程度
になったらクロロホルムで3回逆抽出して水で数回洗浄
し、クロロホルム層を芒硝乾燥後、濃縮して側鎖となる
Malonic acid N-dodecylamide (下記化合物(26))
(486mg, 収率95%)を得た。化合物(26)のNMRを
測定した。

¹H-NMR: δ=0.87(t, 2H, H-14), 1.27(m, 18H, H-5~1
3), 1.53(t, 2H, H-4), 3.22(m, 4H, H-1, H-3), 6.88~7.00(b
r, 1H, H-2)

【0059】

【化36】



【0060】次に、アザクラウン環に上記得られた側鎖
を導入する。上記得られた化合物(26) (206.9mg,
0.76mmol)を無水塩化メチレン溶液7mlに加え、攪拌
しながらトリエチルアミン(0.32ml, 2.2mmol)を加え
た。15分後、BOP (194mg, 0.76mmol)を加え、さ
らに15分後、クリプトフィックス(化合物(21))
(100mg, 0.38mmol)を加え、氷冷下、2日間攪拌を続け
た。反応終了後、反応系を濃縮し、クロロホルムとpH
1の塩酸で2回分液抽出を行い、クロロホルム層を水で
洗浄して芒硝乾燥後濃縮した。続いてHPLC(溶離
液; メタノール)を用いて分取を28分間行い、白色結
晶の下記化合物(27) (128mg, 収率43.7%)を得た。な
お、今後イオノフォアとして用いる化合物はすべて、p
H1の塩酸で脱塩し、水で洗浄した。この生成物(2
7)のNMRを測定した。

¹H-NMR: δ=0.88(t, 6H, H-25, J=6.95Hz), 1.15~1.
40(m, 36H, H-16~24), 1.40~1.57(m, 4H, H-15), 3.24(q, 4
H, H-14, J=7.27Hz), 3.34(d, 4H, H-13), 3.50~3.75(m, 24H,
H-12), 7.63~7.77(br, 2H, H-A)

50 赤外線分光を測定した。

19

20

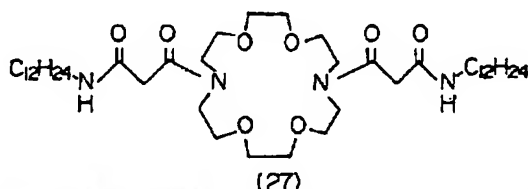
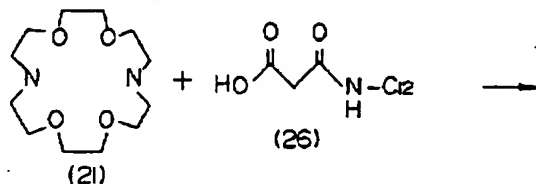
IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{C=O}}$ =1116.5, $\delta_{\text{(NH)}}$ =1567.5, $\nu_{\text{(C=O)}}$ =1639.5, $\nu_{\text{s(CH}_2\text{)}}$ =2849, $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$ =2917.2, $\nu_{\text{s(H)}}$ =3273.9

元素分析を行なったところ、化合物(k)の計算値が、
C: 65.59%, H: 10.48%, N: 7.28%であるのに対し、*

*生成物(27)の実測値は、C: 65.54%, H: 10.22%,
N: 7.19%であった。生成物(27)が化合物(k)で
あることが確認された。

【0061】

【化37】



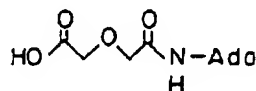
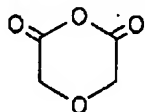
【0062】化合物(1)の合成例を以下に記す。側鎖となる部分を以下の方法により調製した。無水ジグリコール酸(下記化合物(28)) (1.16mg, 10mmol)と1-アダマンタンアミン(化合物(18)) (1.51g, 10mmol)を無水ピリジン30ml中に加え、95℃で3日間加熱還流した。反応終了後、反応系を濃縮してピリジンを十分に除去し、ジエチルエーテルとpH2の塩酸で3回分液抽出した。ジエチルエーテル層を洗浄後、芒硝乾燥して濃縮し、メタノールと水で再結晶を試み、白色粉末※

※結晶の Diglycolic acid N-1-adamntylamide (下記化合物(29))を得た。この化合物(29)のNMRを測定した。

$^1\text{H-NMR}$: δ =1.63~1.77(m, 6H, H-6), 1.95~2.15(m, 9H, H-4, H-5), 4.04(s, 2H, H-2), 4.28(s, 2H, H-1), 6.48~6.52(br, 1H, H-3)

【0063】

【化38】



【0064】次に、アザクラウン環に上記得られた側鎖を導入する。上記得られた化合物(29) (174.5mg, 0.65mmol)を6mlの無水塩化メチレン溶液中に加え、さらに攪拌しながらトリエチルアミン(0.18ml, 1.31mmol)を加えた。15分後、BOP(166mg, 0.65mmol)を加え、さらに15分後、クリプトフィックス(下記化合物(30)) (0.093ml, 0.33mmol)を加え、氷冷下、2日間攪拌を続けた。反応終了後、反応系を濃縮し、クロロホルムとpH1の塩酸で3回分液抽出を行い、クロロホルム層を水で洗浄して、芒硝乾燥後濃縮した。続いてHPLCを用いて分取を15分45秒間行ない、粘性油状の下記化合物(31) (88.5mg, 収率33.7%)を得た。生成物(31)のNMRを測定した。

$^1\text{H-NMR}$: δ =1.62~1.85(m, 12H, H-13), 1.97~2.13

(m, 18H, H-11, H-12), 3.45~3.72(m, 28H, H-1~7), 3.93(s, 4H, H-9), 4.31(m, 4H, H-8), 6.95~7.05(br, 2H, H-10) 赤外線分光を測定した。

IR (cm^{-1})

$\nu_{\text{C=O}}$ =1105.5, $\delta_{\text{(NH)}}$ =1531.7, $\nu_{\text{(C=O)}}$ =1660.7, $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$ =2854.2, $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$ =2912.7

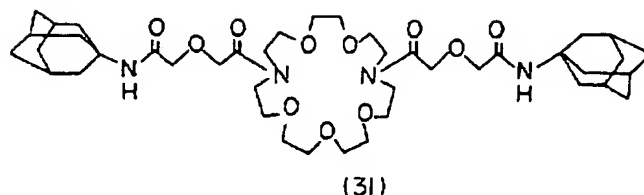
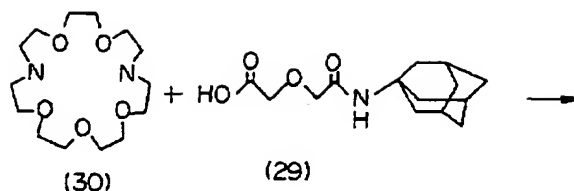
元素分析を行なったところ、化合物(1)の計算値が、
C: 62.67%, H: 8.51%, N: 6.96%であるのに対し、生成物(32)の実測値は、C: 62.7%, H: 8.6%, N: 6.9%であった。生成物(32)が化合物(1)であることが確認された。

【0065】

【化39】

21

22

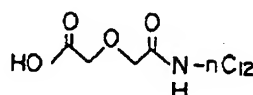


【0066】イオン選択性配位分子 (m) の合成例を以下に記す。側鎖となる部分を以下の方法のように調製した。無水ジグリコール酸 (化合物 28) (1.16mg, 10mmol) とラウリアミン (化合物 24) (1.48g, 8mmol) を無水ピリジン 30ml 中に加え、95℃で3日間加熱還流した。反応終了後、反応系を濃縮してピリジンを充分に除去し、ジエチルエーテルと pH 1.2 の塩酸で3回分液抽出した。ジエチルエーテル層を水で洗浄した後、芒硝乾燥して濃縮し、エタノールと水で再結晶を試み、白色結晶の Diglycolic acid N-dodecylamide (下記化合物 (32)) を得た。化合物 (32) の NMR を測定した。

¹H-NMR (溶媒: CD₃OD) : δ=0.89~(t, 3H, H-14, J=6.46), 1.20~1.60(m, 20H, H-4~H-13), 3.26(t, 2H, H-3, J=8.15), 4.05(s, 2H, H-2), 4.17 (s, 2H, H-3)

【0067】

【化40】



【0068】アザクラウン環に上記得られた側鎖を導入する。上記得られた化合物 (32) (197mg, 0.65mmol) を 4.5ml の無水塩化メチレン溶液中に加え、攪拌し

ながらトリエチルアミン (0.18ml, 1.31mmol) を加えた。15分後、BOP (166mg, 0.65mmol) を加え、さらに15分後、クリプトフィックス (化合物 30) (0.093ml, 0.33mmol) を加え、氷冷下、2日間攪拌を続けた。反応終了後、反応系を濃縮し、クロロホルムと pH 1 の塩酸で3回分液抽出を行い、クロロホルム層を水で洗浄して芒硝乾燥後、濃縮した。続いて HPLC を用いて分取を行い、粘性油状の下記化合物 (33) (30mg, 収率 10.5%) を得た。生成物 (33) の NMR を測定した。

¹H-NMR : δ=0.88(t, 6H, H-1), 1.15~1.40(m, 36H, H-2~10), 1.43~1.62(m, 4H, H-11), 3.28(q, 4H, H-12), 3.41~3.75(m, 28H, H-16~29), 4.06(s, 4H, H-13), 4.34(m, 4H, H-14), 7.50~7.65(br, 2H, H-A15)

赤外線分光を測定した。

IR (cm⁻¹)

30 ν_{as} (C-O)=1123.1, ν_s (C=O)=1653.0, ν_s (CH₂)=2851.5, ν_s (CH₂)=2921.4

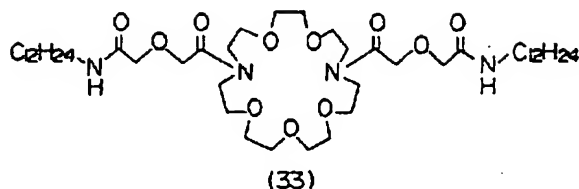
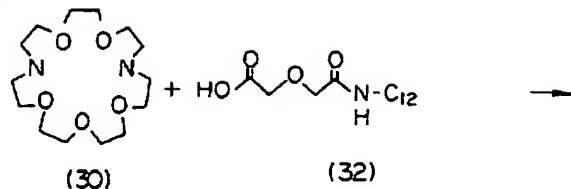
元素分析を行なったところ、化合物 (m) の計算値が、C : 63.27%, H : 10.16%, N : 6.42% であるのに対し、生成物 (33) の実測値は、C : 63.21%, H : 9.97%, N : 6.42% であった。生成物 (33) が化合物 (m) であることが確認された。

【0069】

【化41】

23

24



【0070】〔使用例〕図1は、本発明の新規化合物を感応物質として使用するイオンセンサの要部の一例である。このイオンセンサは、塩化銀をメッキした電極線1をポリ塩化ビニル等のプラスチックなどの管またはチューブ2で被覆し、電極線1の先端に感応膜3を形成したものである。感応膜3は、感応物質であるイオン選択性配位分子（化合物(i)～(iv)のいずれか1つ）と、2-ニトロフェニルオクチルエーテル（NPOE）またはセバシン酸（ジ-2-エチルヘキシル）（DEHS）と、グラファイト粉末とを混合したものである。それぞれの含有量は、イオン選択性配位分子が1～5重量%、NPOEまたはDEHSが40重量%、グラファイト粉末が55～59重量%とされる。また、この感応膜3にはテトラクロロフェニルボレイトをイオン選択性配位分子に対して40モル%添加し、陰イオンの感応膜3への応答（浸透）を防止するようにすることが望ましい。

【0071】図2は、本発明の新規化合物を感応物とするイオンセンサの他の例を示すものである。この例のイオンセンサは、ガラスあるいはプラスチック製の管4の先端をポリ塩化ビニルでゲル化した感応膜5で封じ、ここにナトリウムイオンや選択性ニュートラルキャリアを有する内部液6を溜め、内部液6に電極線7を浸漬して作成したものである。感応膜5は、感応物質であるイオン選択性配位分子（化合物(i)～(iv)のいずれか1つ）と、2-ニトロフェニルオクチルエーテル（NPOE）

*E）またはセバシン酸（ジ-2-エチルヘキシル）（DEHS）などの膜溶媒とをポリ塩化ビニルなどの合成樹脂マトリックス中に分散させたものである。イオン感応物質の含有量は0.5～10重量%とされる。感応膜5には、テトラクロロフェニルボレイトをイオン感応物質に対して10～30モル%添加し、陰イオンの感応膜5への応答（浸透）を防止するようにすることが望ましい。尚、本発明はイオンセンサに使用する感応物質に特徴があるもので、イオンセンサの形状や構造には限定されるものではなく、図示したもの以外にも公知の各種イオンセンサを適用することができる。

【0072】〔試験例〕本発明のイオンセンサのイオン選択性能を試験した。イオンセンサのイオンに対する選択性は、ポテンシオメトリーにより求められる。即ち、イオンセンサと飽和塩化カリウム/銀-塩化銀電極の参照電極とを組み合わせ、これらを測定対象イオン溶液に浸漬し、電極間に生じる起電力をミリボルトメータで測定する。測定対象イオン溶液としては、0.1～0.0001モル/lの、LiCl、NaCl、KCl、RbCl、CsCl、NH₄Cl、MgCl₂、CaCl₂、SrCl₂、BaCl₂溶液等の塩化物溶液を使用する。測定された起電力の値を下記ニコルスキーの式に導入して選択性の指標となる選択係数を求める。

〔数1〕

$$E = E^{\circ} + \frac{RT}{Z_i F} \ln \left\{ a_i + \sum k_{ij}^{\text{POT}} (a_j)^{\frac{Z_i}{Z_j}} \right\}$$

…ニコルスキーの式

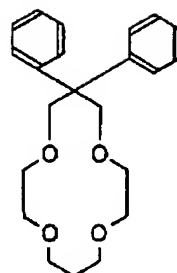
式中、Rは気体定数、Tは絶対温度、Fはファラデー定数、Z_i、Z_jはiイオンおよびjイオンの荷電数、a_i、a_jはiイオンおよびjイオンの活量、E[°]は活量によらない電極電位、K^{POT}_{ij}は選択係数である。選択係数の値は、その測定が2種のイオン（目的イオンと妨害イオン）を含む混合溶液で行われたか（混合溶液法）、あるいは別々の溶液で行われたか（単独溶液法）

に依存し、またイオン濃度（活量）にも影響される。なお、選択係数のより具体的な測定方法は、特開昭59-163554号公報等に記載されている。

【0073】本実施例のイオン選択性配位分子（b）とイオン選択性配位分子（c）を使い、図1に示したイオンセンサにおいて、上記方法でリチウムイオンの各イオンに対する選択係数を測定した。イオンセンサに使用し

た感応膜は、イオン選択性配位分子 (b) または (c) を3重量%と、カリウムテトラキスバクロロフェニルボレイトを0.5重量%と、セバシン酸ジ(2-エチルヘキシル)を66.5重量%と、ポリ塩化ビニルを30重量%含有したものである。結果を表1に示す。尚、表1は、妨害イオン濃度0.1モル/lでの混合溶液法による選択係数を示すものであり、 $\log k^{pot}_{ij}$ ($i=L1^+$) はリチウムイオンの他イオンに対する選択係数を表している。また、比較例として、上記文献①に記載されているイオン選択性配位分子である6,6-Dibenzyl-14-crown-4 (ジベンゾ-14-クラウン-4: 化合物 (34)) の選択係数も併記した。

* 【化42】



(34)

【0074】

* 【表1】

妨害イオンj	H ⁺	L1 ⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺
化合物 (b)	-2.8	0	-3.0	-3.8	-5.0	-4.5
化合物 (c)	-2.9	0	-3.3	-3.6	-5.8	-5.5
化合物 (34)	-1.6	0	-2.8	-2.9	-4.8	-4.4

【0075】表1に示す結果から、リチウムイオンのナトリウムイオンに対する選択係数は、混合溶液法で-3.0と-3.3であり、化合物 (b) を使用したイオンセンサではナトリウムイオンに比べてリチウムイオンを1000倍の感度で検出することができ、化合物 (c) を使用したイオンセンサではナトリウムイオンに比べてリチウムイオンを約2000倍の感度で検出することができていることを意味する。また、本実施例の化合物 (b) (c) は共に比較例の化合物 (34) よりも優れていることが明らかである。従って、本発明のイオン選択性配位分子 (b) とイオン選択性配位分子 (c) が感

20※イオンセンサを使用して、マグネシウムイオンの各イオンに対する選択係数を測定した。イオンセンサの感応物質は、イオン選択性配位分子 (h) または (k) を3重量%と、カリウムテトラキスバクロロフェニルボレイトを2重量%と、2-ニトロフェニルオクチルエーテルを68重量%と、ポリ塩化ビニルを27重量%含有したものである。結果を表2に示す。尚、表2は、濃度0.1モル/lでの単独溶液法による選択係数を示すものであり、 $\log k^{pot}_{ij}$ ($i=Mg^{2+}$) はマグネシウムイオンの他イオンに対する選択係数を表わしている。また、比較例として、上記文献②に記載されているイオン選択性配位分子である N,N'-Octamethylenebis (N'-heptyl-N'-methyl-methylmalonamide) (ETH5214: 化合物 (35)) の選択係数も併記した。

【0076】次に、同様の測定方法にて、イオン選択性配位分子 (h) とイオン選択性配位分子 (k) を用いた※

【化43】



(35)

【0077】

★ ★【表2】

妨害イオンj	H ⁺	L1 ⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺
化合物 (h)	+0.5	-4.0	-3.4	-1.7	0	-2.7
化合物 (k)	-0.5	-3.6	-2.3	-1.0	0	-1.5
化合物 (35)	+1.5	-1.2	-2.2	-2.3	0	+0.8

【0078】表2に示す結果から、マグネシウムイオンのカルシウムイオンに対する選択係数は、単独溶液法で-2.7と-1.5であり、イオン選択性配位分子 (h) を使用したイオンセンサであればカルシウムイオンに比

べてマグネシウムイオンを500倍の感度で検出することができ、イオン選択性配位分子 (k) を使用したイオンセンサであればカルシウムイオンに比べてマグネシウムイオンを32倍の感度で検出できることを意味する。

また、比較例の化合物(35)よりも明らかに優れていることがわかる。従って、本発明のイオン選択性配位分子(h)と(k)が感応物としてマグネシウムイオンに対して極めて高い選択性を有していることがわかる。

【0079】同様に、イオン選択性配位分子(1)とイオン選択性配位分子(m)を使ったイオンセンサのカルシウムイオンの各イオンに対する選択係数を表3に示す。イオン選択性配位分子(1)を使用したイオンセンサの感応物質は、イオン選択性配位分子(1)を3重量%と、カリウムテトラキスバクロロフェニルボレイトを1.8重量%と、2-ニトロフェニルオクチルエーテルを6.8重量%と、ポリ塩化ビニルを27.2重量%含有したものである。また、イオン選択性配位分子(m)を使用したイオンセンサの感応物質は、イオン選択性配位分子(m)を3重量%と、カリウムテトラキスバクロロフェニルボレイトを1.7重量%と、2-ニトロフェニルオクチルエーテルを6.8重量%と、ポリ塩化ビニルを27.3重量%含有したものである。表3において*

妨害イオンJ	H ⁺	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺
化合物(1)	-2.8	-4.8	-4.5	-4.5	-4.7	0
化合物(m)	-2.5	-4.5	-4.3	-4.3	-4.3	0
化合物(36)	-1.6	-3.3	-3.7	-4.0	-4.9	0

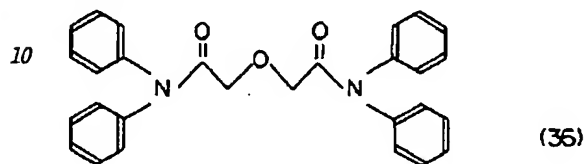
【0081】表3に示す結果から、カルシウムイオンの、水素イオンを除くLi⁺、Na⁺、K⁺、Mg²⁺に対する選択係数は、単独溶液法で全て-4以下であり、これはカルシウムイオンをこれらのイオンに比べて約1000倍の感度で検出できることを意味する。また、比較例の化合物(36)よりも明らかに優れていることがわかる。従って、本発明のイオン選択性配位分子(1)とイオン選択性配位分子(m)が感応物としてカルシウムイオンに対して極めて高い選択性を有していることがわかる。

【0082】

【発明の効果】以上説明したように、この発明の新規物質である14クラウン4誘導体であるイオン選択性配位分子(1)と(ii)はイオンセンサ用感応物質として、特にリチウムイオンに対して高い選択性を発揮する。また、アームドアザクラウン誘導体であるイオン選択性配位分子(iii)はマグネシウムイオンに対して、イオン選択性配位分子(iv)はカルシウムイオンに対して高い選択性を有するイオンセンサ用感応物質である。これらの分子を使用して作製される高選択性のイオンセンサ

*は、妨害イオン濃度0.1モル/lでの単独溶液法による選択係数を示すものであり、 $\log k^{pot}_{ij}$ ($i = Ca^{2+}$)はカルシウムイオンの他イオンに対する選択係数を表わしている。また、比較例として、上記文献③に記載されているイオン選択性配位分子であるN,N,N',N'-tetracyclohexyl-3-oxapentanediamide(ETH129:化合物(36))の選択係数も併記した。

【化44】



【0080】

【表3】

(イオン電極)は極めて有用であり、工業プロセス、食品、医療基礎研究等の分野において広く使用できるものである。また、本発明のイオン選択性配位分子を使用したイオンセンサは感度が極めて高いことから、イオンセンサのさらなる小型化が可能となり、小型化されたイオンセンサを注射針やカテーテルにつけて局所情報を得たり、また多くのセンサを組み合わせることで多機能化したり、ハイブリッドにして新しい機能をもたせることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明のイオン選択性配位分子を感応物質として使用するイオンセンサの例を示す概略断面図である。

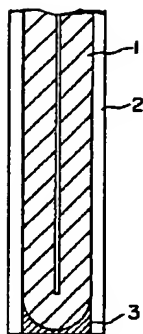
【図2】図2は本発明のイオン選択性配位分子を感応物質として使用するイオンセンサの例を示す概略断面図である。

【符号の説明】

3 感応膜

5 感応膜

【図1】



【図2】

